

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.8-616-053.32

**КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПОВРЕЖДЕНИЯ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА
У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ***Т. В. Мелашенко, А. В. Поздняков, А. И. Тащилкин*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург,
Россия**CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES OF WHITE MATTER
DAMAGE IN PRETERM BABIES***T. V. Melashenko, A. V. Pozdnykov, A. I. Taschilkin*

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Отдаленные неврологические нарушения, наблюдаемые у недоношенных детей, в основном определяются повреждением незрелого белого вещества. Выделены формы повреждения церебрального белого вещества у недоношенных детей, в том числе бескистозные. Малые формы повреждения белого вещества являются распространенной патологией головного мозга среди недоношенных новорожденных с малым сроком гестации (менее 28 недель). Ключевую роль в повреждении церебрального белого вещества у недоношенных новорожденных играют выраженность миелинизации церебральных структур, изменение способности клеток головного мозга к продолжению пролиферации и миграции при воздействии повреждающих факторов, активность клеток нейроглии.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, повреждение белого вещества головного мозга, паттерны.

Long-term neurological sequels in preterm babies in great cases are determined by injury of immature cerebral white matter. There are several known forms of the white matter injury including noncystic forms. The noncystic forms of the white matter injury are general cerebral pathology in the preterm babies with low gestation age (born before 28 weeks). The main causes of the white matter damage related with extent of the cerebral myelination, the modification of cerebral immature cells, glial cells ability to prolong proliferations, migration and activity for exposed damaging factors as well.

Key words: preterm babies, damage of cerebral white matter, pattern.

Введение. По данным статистики ежегодно около 15 млн детей рождаются преждевременно, около 1 млн этих детей погибают в неонатальном периоде. Частота рождения недоношенных детей с каждым годом возрастает, на настоящий период составляет около 11% от всех живорожденных детей [1]. В некоторых развитых странах (США) частота рождения недоношенных детей достигает 35% от всех живорожденных детей [2].

У большого числа выживших недоношенных детей в раннем и позднем отдаленных периодах развиваются неврологические и поведенческие нарушения. Хронические неврологические осложнения, выявляемые у недоношенных детей, преимущественно ассоциированы с повреждением незрелого белого вещества (БВ) головного мозга [3]. Повреждение БВ головного мозга определяет

характер хронических неврологических нарушений у недоношенных детей. Так, у недоношенных детей с детским церебральным параличом (ДЦП) выявляется в основном повреждение БВ [4]. Среди выживших недоношенных детей с повреждением БВ у 25% в последующем развивается ДЦП, у 25–50% детей выявляются когнитивные нарушения, трудности в обучении [5]. J. J. Volpe полагает, что выжившие недоношенные новорожденные составляют группу риска по развитию повреждения БВ, связанного с нарушением его созревания и дисмиелинизацией [3]. Критический возраст недоношенных детей, составляющих группу риска по развитию повреждения БВ, находится в интервале от 23 до 32 недель гестации [3]. Согласно существованию критического возрастного интервала в онтогенезе, риск развития ДЦП возрастает в 70 раз при рождении ребенка

до 28 недель гестации по сравнению с доношенным ребенком [6].

Комплексное повреждение белого и серого вещества (БВ, СВ) незрелого головного мозга, определяющее наиболее частые неврологические осложнения у недоношенных детей, объединено термином «Энцефалопатия недоношенных детей» [3].

Среди причин повреждения БВ головного мозга у недоношенных детей, приводящих к тяжелым неврологическим осложнениям у выживших, выделена ведущая, а именно церебральная гипоксическая ишемия (ГИ) [7]. Нейропатологические паттерны церебральных повреждений, вызванные гипоксией-ишемией у недоношенных новорожденных, включают перивентрикулярную лейкомаляцию с образованием кист и микрокист, некистозное диффузное и очаговое повреждение БВ с селективной дегенерацией преолигодендроцитов и развитием дисмиелинизации и аксонопатии, нейрональный и аксональный дефицит с повреждением клеток зрительного бугра, базальных ганглиев, коры больших полушарий, мозжечка [3].

В связи с достижениями медицинских технологий в области нейровизуализации, появилась возможность выявления различных форм повреждения БВ головного мозга у недоношенных детей, в том числе некистозных форм повреждения БВ *in vivo*. На основании результатов совмещенного с МРТ гистопатологического исследования головного мозга недоношенных новорожденных выделены основные малые формы повреждения БВ. Выявлены форма диффузного повреждения БВ с выраженным астроглиозом, форма с некротическим повреждением БВ с образованием микрокист и реактивным микроглиозом, активацией макрофагов и некоторыми авторами выделена форма повреждения БВ с аксональной атрофией [8]. Величина микрокист, диагностируемых методом МРТ, колеблется от 2,5 до 5,0 мм. Подчеркивается принадлежность микрокистозного, микронекротического повреждения БВ к малым формам повреждения БВ [3].

Используя результаты МР-исследования головного мозга недоношенных детей, в последнее десятилетие выявили тенденцию к снижению числа некротических, кистозных форм повреждения БВ. С другой стороны, отмечается рост числа локальных или диффузных форм повреждения БВ без перивентрикулярной лейкомаляции [9, 10].

Актуальность изучения бескистозных или малых форм повреждения БВ головного мозга определяется достаточной распространенностью такого повреждения головного мозга у недоношенных новорожденных и тяжестью неврологических осложнений, развивающихся у них. Бескистозное повреждение БВ выявляется преимущественно у недоношенных новорожденных с возрастом гестации младше 28 недель [11]. По некоторым данным бескистозные формы диагностируют у 50% недоно-

шенных детей с малой массой тела при рождении [12]. Выявлена зависимость частоты выявления диффузного повреждения БВ у недоношенных детей от степени незрелости головного мозга [13].

Патологоанатомические особенности повреждения БВ.

Кистозная форма повреждения БВ (ПВЛ) характеризуется локальным некрозом глубокого БВ с потерей всех клеточных элементов. При макроскопическом исследовании такой фокальный некроз выявляется в виде белых или желтых участков, не превышающих несколько миллиметров в диаметре, в некоторых случаях с центральной кавитацией в перивентрикулярных зонах у передних и затылочных отделов боковых желудочков. Гистологические характеристики повреждения перивентрикулярного БВ зависят от срока повреждения [11]. На ранних стадиях повреждения БВ выявляются участки коагуляционного некроза, пикноз микроглии, сокращение премиелинированных олигодендроцитов. На последующем этапе наблюдается пролиферация астроцитов, увеличение количества макрофагов, выраженная реакция эндотелия вокруг зоны некроза (отмечается ядерный кариорексис). В завершающую стадию на периферических участках зон повреждения появляются базофильные клетки, начинается минерализация разрушенных клеток, аксонов и капилляров [14].

При макроскопии диффузного повреждения БВ выявляют изменение цвета БВ, которое приобретает серую или светло-коричневую окраску, усиление радиального рисунка капилляров, окруженных полосами желтого цвета. При диффузных изменениях БВ наблюдается диффузная инфильтрация зон повреждения макрофагами и астроцитами, отмечается утолщение эндотелия, ядерный кариорексис капилляров эндотелия. Завершаются такие повреждения диффузным глиозом. Более выраженные диффузные изменения БВ выявляются в задних отделах мозга [15]. Топография бескистозного повреждения БВ определяется расположением незрелых олигодендроцитов (OPS), их плотностью и их чувствительностью к ГИ [11, 16].

Патогенез повреждения БВ у недоношенных новорожденных. Как упоминалось выше, основной причиной перинатального повреждения БВ у недоношенных детей служит гипоксия-ишемия, снижение церебральной перфузии [11].

У недоношенных новорожденных с гестационным возрастом меньше 32 недель отмечается повышенная активность клеток перивентрикулярной зоны. Клеточная активность БВ перивентрикулярной локализации плода/новорожденного достигает максимума в период между 22–32 неделями гестации. Поэтому перивентрикулярные области незрелого БВ наиболее часто повреждаются при патологических воздействиях гипоксии, воспалении в данный период антенатального развития [4]. Особенности

клеточной активности БВ перивентрикулярной области у плодов/новорожденных определяют развитие различных форм повреждения БВ [3, 11].

Суммарный патогенез повреждения БВ у недоношенных детей определяется зависимой чувствительностью предшественников олигодендроцитов к повреждающим факторам [3]. Как было отмечено, у недоношенных новорожденных БВ отличается повышенной чувствительностью к ишемии, так как клеточный метаболизм головного мозга плода/новорожденного активизируется в последнем триместре. Показано, что среди всех форм олигодендроцитов демиелинированные OPS в большей степени чувствительны к ишемии. Эти незрелые клетки БВ характеризуются низкой антиоксидантной системой и соответственно повышенной чувствительностью к повреждению свободными радикалами, глутаматами [3, 8, 11].

Гипоксия, снижение церебральной перфузии на клеточном уровне инициируют каскад биохимических реакций с участием воспалительных медиаторов, приводящих к ацидозу и смерти клеток [11, 17].

Участие воспалительных факторов в повреждении БВ головного мозга наблюдается в случаях индукции нейротоксического эффекта возбудителями инфекций плода — матери — новорожденного. Иммунный ответ плода — новорожденного активируется взаимодействием рецепторов макрофагов — Toll like receptor (TLRs) — с антигенами бактерий/вирусов (PAMPs), прежде всего липополисахаридами или продуктами повреждения собственных клеток (эндогенные молекулярные паттерны, ассоциируемые с повреждением организма — DAMPs) [18]. Взаимодействие рецепторов TLRs с бактериальными/вирусными антигенами или продуктами повреждения собственных клеток (в результате гипоксического повреждения) активизирует воспалительные медиаторы (цитокины, хемокины) [19]. Показано, что у плода/новорожденного основная часть рецепторов системы TLR располагается на глиальных клетках, в меньшем количестве эти рецепторы экспрессируются на нейрональных клетках. Экспрессированные рецепторы системы TLR на нейрональных незрелых клетках участвуют в регуляции нейрональной пролиферации и дифференцировки [20]. При повреждении перивентрикулярного БВ отмечается увеличение количества рецепторов TLR-системы (TLR 3) на клетках глии (микроглиальных клетках и астроцитах) перивентрикулярных зон [20]. Чрезмерная активация рецепторов TLR3 на астроцитах перивентрикулярных зон у плода/новорожденного может оказывать влияние на нейрональную миграцию к коре головного мозга, что приводит к нарушению развития СВ головного мозга и повреждению формирования таламо-кортикальных связей [3, 8, 21].

Подтверждением индукции повреждения БВ воспалительной реакцией организма у недоношенных

детей является развитие тяжелых нарушений БВ с выраженной редукцией объема головного мозга, которое наблюдается у детей с сепсисом, язвенно-некротическим колитом [22]. Факторы воспаления, такие как цитокины (интерлейкин-1, -6, -8, туморнекротизирующий фактор — TNF- α , интерферон-1, -2), являются ключевыми медиаторами в патогенезе церебрального повреждения [11, 23]. Выявлено повышение концентрации воспалительных цитокинов в амниотической жидкости, спинномозговой жидкости, крови у недоношенных новорожденных с повреждением БВ головного мозга, прежде всего, в перивентрикулярных зонах [3, 11].

У новорожденных цитокины высвобождаются из активных иммунных клеток — макрофагов, Т-клеток, моноцитов. Попадая в кровь, эти цитокины активируют глиальные клетки. Среди цитокинов, активирующих глиальные клетки, выделены туморнекротизирующие факторы (TNF- α , TNF- β), освобождающиеся в большом количестве при воспалениях. Эти факторы стимулируют астроциты и микроглиальные клетки, концентрирующиеся в очагах повреждения незрелого БВ [11, 24]. Клетки глии также активируются макрофагами, которые попадают из сосудов в ткани мозга. Активация микроглии цитокинами происходит преимущественно в перивентрикулярных зонах БВ, где концентрация этих клеток достигает максимума к началу III триместра [24].

Активация цитокинов при повреждении головного незрелого мозга происходит также с участием нейротрансмиттеров. Основным нейротрансмиттером у недоношенного ребенка является глутамат, активирующийся двумя видами рецепторов — NMDA (N-метил-D-аспартат) и неNMDA (AMPA — α -амино-3 гидроксиз-5 метил-4 изоксализпропионовая кислота). Активность рецепторов AMPA незрелого мозга выше, чем NMDA [3, 11, 24]. Активация глутамата вызывает деполяризацию клетки, нарушает баланс клеточного обмена K-Na-Ca, что приводит к клеточному отеку, увеличению поступления кальция в клетку. Повышение концентрации внутриклеточного кальция способствует усилению активности внутриклеточных протеаз, липаз, эндонуклеаз, которые стимулируют некротическую клеточную гибель [25].

Повышение внутриклеточного ионизированного кальция активирует не только некротическую гибель клеток, но и апоптоз. Нейрональный апоптоз — запрограммированная клеточная смерть, в период антенатального онтогенеза. Апоптоз является физиологическим механизмом удаления отдельных клеток. В случаях гипоксии-ишемии, при повреждении головного мозга отмечается повышение каспаз-активированного (патологического) апоптоза [26].

Среди факторов, способствующих повреждению незрелого БВ у недоношенных детей, выделяют внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) или

кровоизлияния в герминальный матрикс, выявляемые у 50% недоношенных с очень низкой массой тела при рождении. В этих случаях происходит разрушение клеток герминального матрикса, нарушается развитие клеток глии. Кроме того, ионы свободного железа, которые высвобождаются при кровоизлияниях в спинномозговую жидкость, катализируют свободные радикалы, разрушая БВ [27]. Отмечено, что незначительное расширение боковых желудочков, так часто наблюдаемое при ВЖК у недоношенных детей, сопровождается повреждением БВ и активизацией астроглиоза [28]. Повреждение БВ при ВЖК происходит с участием активации рецепторов TLR. Выявлено, что рецептор TLR распознает экстравазальный тромбин. Появление экстравазального геморрагического компонента обусловлено способностью этого рецептора (TLR) взаимодействовать с экстравазальным тромбином, что может запускать повреждение незрелого БВ [28].

Сокращение объема головного мозга при малых формах повреждения БВ. У многих недоношенных детей с повреждением БВ выявляется уменьшение объема головного мозга, как серого, так и белого вещества [29]. Многие исследователи отмечают увеличение объема спинномозговой жидкости во всех отделах головного мозга [30–32]. Уменьшение объема БВ головного мозга наблюдалось у всех недоношенных детей, получавших длительную респираторную терапию в постконцептуальном возрасте, соответствующем доношенному новорожденному. Сокращение объема БВ головного мозга проявлялось патологическим расширением экстрацеребрального пространства, вентрикулодилатацией, истончением мозолистого тела [10, 30, 33–35]. У экспериментальных недоношенных животных сокращение объема БВ головного мозга наблюдается с начала второй недели после воздействия ГИ [8]. Значительное сокращение объема БВ головного мозга у недоношенных детей с низкой массой рождения в отдаленном периоде наблюдается преимущественно во внутренней капсуле, стволе, в теменных, лобных областях, задних отделах мозолистого тела, левой нижней парietальной извилине [10, 32].

При уменьшении объема БВ у недоношенных детей в старшем возрасте методами нейровизуализации выявлено изменение микроструктуры мозолистого тела, кортикоспинального тракта, ассоциативных кортикальных трактов, ножек мозжечка и лучистого венца [9, 32, 33, 35]. Изменение микроструктуры и направления перивентрикулярных аксонов происходит при изолированной вентрикулодилатации, отмеченной у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении [3, 32].

При антенатальном повреждении БВ, особенно на III триместре беременности и постнатально у недоношенных новорожденных с малым сроком гестации сокращение объема БВ часто сопровождается умень-

шением объема серого вещества головного мозга [3, 4, 10, 32, 35]. Диффузное повреждение БВ сопровождается аксональным повреждением нейронов головного мозга (апоптоз, дегенерация). Период активного роста церебральных аксонов совпадает со временем наибольшей чувствительности БВ головного мозга плода/недоношенного к повреждающему действию гипоксии — ишемии [3].

При физиологическом развитии плода — новорожденного с 32 недель гестации происходит активное увеличение коркового вещества головного мозга, наблюдаются сулькация, образование основных борозд. При перинатальном повреждении БВ отмечается сокращение объема серого вещества, возможно, вследствие нарушения синаптогенеза, аксонопатии, селективного повреждения нейронального прунинга, дегенерации нейронов [3, 10, 28, 32, 35].

Последствия перинатальной аксонопатии проявляются в нарушении кортикогенеза, снижении объема серого вещества головного мозга, задержкой развития головного мозга. Во многих случаях повреждения БВ отмечается истончение кортикальной пластины, и области истончения коры больших полушарий совпадают с областями повреждения подкоркового БВ [4, 32, 34–36].

У недоношенных детей при повреждении БВ часто наблюдается повреждение базальных ганглиев, таламуса. Так, среди недоношенных новорожденных с повреждением БВ выявлены уменьшение нейронов таламуса у 40% и глиозные изменения — у 60% детей [3, 10, 32, 36]. По результатам проведенной морфометрии, при достижении ПКВ доношенного новорожденного объем базальных ганглиев и зрительных бугров у недоношенных детей с повреждением БВ значительно уменьшается по сравнению со здоровыми новорожденными [4]. Выраженность дефицита объема этих структур находится в прямой зависимости от распространенности повреждения БВ и незрелости головного мозга [10]. J. J. Volpe полагает, что уменьшение кортикального объема и объема зрительных бугров является возраст-зависимым паттерном церебральной зрелости [3]. Сокращение объема серого вещества головного мозга у недоношенных новорожденных с перинатальным повреждением БВ может свидетельствовать о нарушении темпов церебрального созревания [4, 31, 35, 36].

Нарушение миелинизации при повреждении БВ. При перинатальном повреждении БВ развивающегося ГМ происходит нарушение миелинизации, степень нарушения которой зависит от тяжести и распространенности повреждения БВ. В случаях формирования некротических форм повреждения БВ выявляются грубые изменения миелинизации: задержка миелинизации и активация глиозного компонента повреждения [28, 31, 32, 36]. Нарушение миелинизации при диффузных/малых формах

повреждения БВ связывают с прекращением дифференцировки преолигодендроцитов и нарушением аксональной интеграции [11, 32, 35]. Нарушение созревания премиелинированных OL определяется концентрацией гиалуроновой кислоты или активацией ее рецепторов CD44. Увеличение концентрации межклеточной гиалуроновой кислоты часто сопровождается повреждением миелинизации [37].

Учитывая, что нарушение миелинизации часто сопровождается перинатальное повреждение БВ у недоношенных новорожденных, необходимо представлять основные этапы церебральной миелинизации в онтогенезе.

Развитие миелинизации в онтогенезе имеет каудально-роstralное направление. Миелинизация БВ головного мозга начинается антенатально, отдельные структуры головного мозга миелинизируются с конца II триместра беременности. Так, к 28 неделям гестации завершена миелинизация наблюдается в ножках мозжечка, вентральных ядрах зрительного бугра, к 36 неделям гестации миелинизация наблюдается в задних отделах внутренней капсулы [3, 15, 31, 35]. К рождению доношенного новорожденного достаточная миелинизация определяется в базальных ганглиях и сенсорных спинальных трактах. После рождения активная миелинизация наблюдается в нисходящих трактах (кортикоспинальных, кортикобульбарных, кортикопонтocerebellарных). Активно продолжаясь после рождения, миелинизация к 2 годам жизни достигает 90%. Миелинизация мозолистого тела происходит между тремя и шестью годами. Позже миелинизация затрагивает межкортикальные ассоциативные волокна, завершаясь в этих областях к 18–25 годам. В лобных отделах больших полушарий миелинизация заканчивается к 40 годам [3, 15].

Процесс миелинизации происходит при непосредственном участии OLD, а именно предшественников олигодендроцитов, способных к синтезу миелина. Выделены гены, регулирующие развитие олигодендроцитов (Olig1, Olig2) [3].

Развитие OLD происходит в четыре стадии: появление ранних прогенераторных олигодендроцитов (OPC), премиелинированных OLD, незрелых миелинированных OLD и зрелых миелинированных OLD. Ранние прогенераторные OPC — это небольших размеров биполярные клетки, появляются у плода с 13 недель гестации. Эти клетки дифференцируются в мультиполярные активные премиелинированные OLD к 20-й неделе гестации, из которых образуются незрелые миелинированные OLD. Активность незрелых миелинированных OLD наблюдается с 24-й до 40-й недели гестации. Клетки OPC принимают активное участие в церебральных процессах репарации/ремиелинизации с участием их способности к пролиферации и миграции [3, 8, 11].

Многими исследованиями показана повышенная чувствительность незрелых OLD к повреждающим

факторам, что связывают с низким уровнем активности антиоксидантной системы [3, 8, 32, 38]. Повышенная чувствительность незрелых OLD головного мозга у плода — недоношенного ребенка к снижению церебральной перфузии, гипоксии-ишемии, воспалительным факторам, экзотоксинам (свободным радикалам) и нейротрансммиттерами становится критичной во время миграции этих незрелых клеток к передним отделам головного мозга [11, 36].

Повреждение БВ у недоношенных детей является результатом болезни незрелых OLD, повреждением линии дифференциации олигодендроцитов с нарушением дифференцировки нейронов и аксонопатии [8, 11, 38]. В результате дегенерации незрелых преолигодендроцитов и задержки миграции более зрелых промиелоцитов происходит нарушение миелинизации. Изучение активности незрелых OLD у подопытных недоношенных животных (овец) показало резкое снижение количества (нарушение дифференцировки) премиелинированных OLD к 7–14 дням после эпизода ГИ [8].

У недоношенных детей с церебральным параличом и нарушением когнитивных функций в более старшем возрасте отмечается сохранение нарушения миелинизации [4, 32, 35].

Доказано участие клеток микроглии в прекращении созревания премиелинированных форм OLD, наблюдаемое при нарушении миелинизации с повреждением БВ незрелого головного мозга [8, 38, 39]. Активация микроглии играет важную роль в процессе умирания премиелоцитов (преолигодендроцитов). Выраженность повреждения премиелинированных OLD влияет на объем формирования глиоза БВ [8].

Роль микроглии в развитии головного мозга и повреждении БВ. Глиальные клетки принимают участие в защите, воспалении, регенерации поврежденных нейронов. Нейроглия представлена двумя основными видами клеток: нейроглиальными клетками и астроцитами. В антенатальном периоде микроглия пенетрирует церебральные ткани, удаляет поврежденные нейрональные клетки и токсины, образующиеся в результате их повреждения. Астроциты, второй тип глиальных клеток, активизируются Т-клетками, регулируют иммунный ответ и гомеостаз головного мозга плода [40].

Клетки микроглии появляются в области переднего мозга у эмбриона в возрасте 4–5 недель гестации [3, 36, 39]. Активное развитие глиальных клеток происходит между 8 и 32 неделями гестации. К 16 неделям гестации наблюдается значительное увеличение числа микроглиальных клеток, дифференцировка и активность которых сохраняется до 40 недель гестации. Количество этих клеток у плода в норме превалирует в перивентрикулярной области, в местах формирования ассоциативных и таламокортикальных волокон. С середины II три-

местра микроглиальные клетки регулируют миелиногенез и аксоногенез. В течении III триместра активация микроглии — ключевой регулятор повреждения головного мозга, ишемии и воспаления [40].

Активация ответа глии (как клеток астроглии, так и микроглии) на повреждающее воздействие ГИ выявлена при диффузных и с микронекрозом форм повреждения БВ у недоношенных новорожденных. Изучение посмертных микросрезов головного мозга умерших недоношенных новорожденных демонстрирует влияние активации микроглиальных клеток и астроцитов на развитие различных форм повреждения БВ [36, 38, 40]. Показано преобладание активности клеток микроглии (макрофагальный ответ) в случаях развития микронекроза БВ при ГИ у недоношенных новорожденных опытных животных, и преобладание астроглиоза при диффузном повреждении БВ [40].

Диффузное глиозное повреждение БВ у недоношенных новорожденных доминирует среди церебральных нарушений незрелого мозга [3, 40]. Распространенность глиоза при ГИ определяется количеством астроцитов, вовлеченных в патологическую активацию. Глубокое диффузное повреждение БВ вовлекает до 83% общего объема БВ. Так, активация микроглиальных клеток при глиозах происходит с нейрональной потерей зрительных бугров при воздействии ГИ [41].

Нарушение миелинизации сопровождается аксональной дегенерацией. Аксональная дегенерация преимущественно выявляется при некротических формах повреждения БВ, в том числе при микронекрозах, с активацией микроглии и истощением астроцитарной реакции в первую фазу некроза [36, 42]. Диффузные, без некроза повреждения БВ также сопровождаются аксональной дегенерацией, но выраженность аксонопатии меньше, чем при кистозной форме ПВЛ [41]. Таким образом, аксональная дегенерация сопровождает некротические формы повреждения БВ с выраженной реакцией микроглии. От 13 до 30% недоношенных новорожденных с бескистозной формой повреждения перивентрикулярного БВ имеют нейрональную потерю и глиоз отдельных областей коры больших полушарий [32, 35, 38, 40]. При аксональной дегенерации методом электронной микроскопии определяется вакуолизация, нарушение клеточной мембраны, отек митохондрий [42]. В процессе антенатального развития молодые аксоны чувствительны к глутамат-медиаторному воздействию в местах контакта с преОls. Механизм глутамат-медиаторного повреждения молодых аксонов сходен с механизмом повреждения премиелинированных Оls [41]. Не совсем ясно, развитие аксональной дегенерации происходит первично или вторично при нарушении миелинизации. Высвобождаемые аксонами факторы роста (PDGF, BDNF — brain-derived neurotrophic factor) могут повышать устойчивость незрелых

олигодендроцитов к воздействию неблагоприятных факторов, активизируют миелинизацию [42, 43].

Гендерные отличия перинатального повреждения БВ у недоношенных детей. В ряде проведенных исследованиях выявлено различие в повреждении незрелого головного мозга у недоношенных детей разного пола. Гендерное отличие касается и повреждения БВ головного мозга: у недоношенных мальчиков выявлено уменьшение объема БВ в большей степени, чем у девочек, при достижении возраста доношенного новорожденного [44].

Влияние эстрогенов и других половых гормонов на протективные клеточные механизмы при инсультах определяет различие паттернов повреждения головного мозга, особенно БВ, которые диагностируются у новорожденных детей различного пола. У недоношенных мальчиков выявляется значительное повреждение подкоркового БВ височных отделов гемисфер и глубоких областей БВ, проявляющееся в значительной атрофии этих зон в более старшем возрасте [44]. Развитие церебрального паралича наблюдается на 30% чаще у мальчиков по сравнению с девочками [45]. Механизм полового дифференцированного клеточного ответа на гипоксию не выяснен [11]. Предполагается, что у недоношенных новорожденных женского пола существует большая резистентность головного мозга к гипоксии, объясняемая различием в патогенезе клеточного апоптоза, митохондриальной активности и чувствительности клеток к повреждающему действию свободных радикалов и глутаматов [11, 44, 46]. При острой гипоксии нейроны, выделенные из головного мозга недоношенных животных мужского пола, содержат большее количество апоптоз-индуцированного фактора (AIF) и рецепторов к каспазам, которые участвуют в регуляции клеточной смерти. Высказывается предположение о существовании гендерных отличий в экспрессии генов, отвечающих за нейропротекцию и апоптоз, выделены X-связанные аллели таких генов [47].

Проведены исследования, в которых показана важная роль нейроактивных гормонов, прежде всего прогестерона, в развитии незрелого головного мозга у недоношенных новорожденных. Метаболит нейроактивного прогестерона, аллопрегналон способен снизить повреждающее действие глутамата на клетки головного мозга, оказывая нейропротективный и антисудорожный эффект [3, 47]. Выявлено активизирующее влияние нейроактивных стероидов на рост нейродендритов и аксонов, миелинизацию головного мозга, ингибирующее действие на глиозные изменения БВ [44, 48].

Методы прижизненной диагностики повреждения БВ у недоношенных детей. Современные разработки нейровизуализации позволяют прижизненно изучать патологические изменения головного мозга. Оптимальным методом ранней диагностики повреждения БВ у недоношенных детей

является использование высокопольного МРТ. Применение импульсных последовательностей спин-эхо (T1-ВИ, T2-ВИ) и диффузии позволяет дифференцировать серое и белое вещество, оценить состояние миелинизации основных церебральных структур, диагностировать основные формы повреждения БВ, повреждения серого вещества [9, 35]. Незрелое БВ (немиелинизированное) характеризуется низким сигналом T1-ВИ и высоким сигналом T2-ВИ в сравнении с сигналами, полученными от серого вещества. С прогрессом миелинизации наблюдается изменение в первую очередь сигнала в T1-ВИ (усиление), что объясняется снижением содержания молекул воды. В последующем происходит снижение сигнала T2-ВИ вследствие повышения содержания липидов в миелинизированных оболочках. Высокий сигнал T1-ВИ и низкий сигнал T2-ВИ от БВ соответствует завершённой миелинизации [31, 35, 36, 49].

Определены критерии МР диагностики повреждения БВ у недоношенных детей: кистозная энцефаломалация (некротические кисты), точечные повреждения, потеря объема БВ (истончение мозолистого тела, вентрикулодилатация боковых желудочков), дисмиелинизация [4, 32, 37]. Точечные (фокальные) бескистозные повреждения белого вещества визуализируются в виде точечных (не более 5 мм) участков повреждения БВ с усилением T2-сигнала и гипоинтенсивным/изоинтенсивным T1-ВИ. Фокальный гиперинтенсивный T2-сигнал свидетельствует о формировании некротического кистозного повреждения [8, 49].

В последнее десятилетие распространение получил диагностический метод, основанный на диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ МРТ), — трактография [13, 32, 50]. Метод трактографии представляет дополнение к стандартным методам ДВ МРТ, позволяющее получить более детальную информацию об ориентации и кривизне (угле наклона) проводящих путей белого вещества при прохождении через весь головной мозг. При этом для построения траектории диффузии воды по волокнам проводящих путей используются как матрица числовых значений, так и векторы диффузии воды. Траектории изображаются графически в виде пучка кривых. Кроме того, есть методы, позволяющие на основе диффузионной информации построить карты, в которых цветом обозначена ориентация волокон белого вещества. Как правило, при его повреждении повышается диффузия и изменяется направление движения молекул воды. Считается, что по таким изменениям диффузии можно выявить поражение аксонов, а также оценить выраженность глиоза, миелинизации и ее нарушения.

Использование DTI импульсной последовательности позволяет определить микроструктуру трактов БВ, миелинизацию, изменения аксонов в составе церебральных трактов, используя измерение диф-

фузии воды в различных тканях головного мозга [13, 50]. Изменение анизотропии от БВ отражает более раннее изменение миелинизации, чем изменение сигналов T1- и T2-ВИ. Такая стадия созревания миелина называется премиелинизированной, при которой гистологическая миелинизация еще не наступила, но происходят изменения аксонов по протеиновому составу, толщине, функционированию натрий-калиевых каналов мембран [49]. У плода/недоношенного с увеличением гестационного возраста наблюдается увеличение анизотропии, повышение коэффициента FA (фракционной анизотропии) БВ. Снижение FA наблюдается при дисмиелинизации, нарушении направления аксонов в составе трактов БВ, их размеров, уменьшении объема головного мозга [10, 13, 50]. Снижение FA от мозолистого тела, наружной капсулы отмечается у подростков, рожденных преждевременно [10].

Применение МРС — магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга у недоношенных детей позволяет выявить ранние метаболические изменения в процессе развития головного мозга и при его повреждениях [49]. В ходе созревания головного мозга у недоношенных детей с 27 недель гестации до достижения ими возраста доношенного новорожденного наблюдается увеличение соотношения NAA/Cho. NAA является маркером нейрональной активности, с ростом церебральной зрелости отмечается нарастание концентрации NAA в полушариях большого мозга. У незрелых недоношенных новорожденных, перенесших гипоксию, в связи с преобладанием анаэробного клеточного гликолиза определяются высокие концентрации церебрального лактата (LAC), уменьшающиеся в ходе церебрального созревания. У недоношенных новорожденных с повреждением белого вещества выявляются нарушения обмена NAA, Cr (показатель активности макроглии) [51, 52].

Подчеркивается потенциальная роль высокопольного МРТ для ранней диагностики и изучения бескистозных форм повреждения БВ, связанного с повреждением премиелинизированных OLs [8]. Чувствительность 3Т-установок в раннем выявлении микроочагов глиоза составляет 2,5 мм размера очага повреждения [8]. Но вместе с тем отмечается ограничение возможностей МРТ в ранней диагностике микрокист и глиоза. Замечено отсутствие изменений на сериях МР-томограмм головного мозга недоношенных детей в острый период ГИ и выявление изменений, а именно микронекроза и глиоза церебрального БВ при патологоанатомическом исследовании [8].

Некоторыми исследователями выявлена связь диффузного изменения сигнала T2-ВИ и повреждения олигодендроцитов, аксонального повреждения. В исследованиях, проведенных Art Riddle (2011), с использованием 3Т-установки получили фокальное снижение интенсивности T2-ВИ, которое соот-

ветствовало очагам формирования раннего глиоза глубоких отделов БВ у экспериментальных недоношенных животных на второй неделе после воздействия ГИ [8]. Установлено, что идентификация раннего очагового глиоза БВ без микрокист (получение гипоинтенсивного Т2-ВИ) возможна только с применением высокопольной установки (3Т), а также в определенный отрезок времени после гипоксически-ишемической экспозиции [8, 40].

Определение нарушения развития головного мозга у недоношенных детей возможно при проведении

ранней нейровизуализации, по достижении этими детьми ПКВ 38–40 недель [10]. При выполнении МРТ головного мозга недоношенным новорожденным с ГИЭ в ПКВ 38–40 недель выявляется уменьшение объема БВ, изменений перивентрикулярного БВ, дисмиелинизация [36]. Такие изменения ассоциируются с нарушением психического и моторного развития, ДЦП [4]. Раннее выполнение МРТ у недоношенных детей с ГИЭ способствует своевременному проведению мероприятий, направленных на предотвращение развития неврологических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. Z. et al.* National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // *Lancet*.— 2012.— Vol. 379.— P. 2162–2172.
2. *Martin J. A., Hamilton B. E., Sutton P. D. et al.* Births: final data for 2004 // *National Vital Statistics Reports*.— 2006.— Vol. 55.— P. 1–101.
3. *Volpe J. J.* The encephalopathy of prematurity — brain injury and impaired brain development inextricably intertwined // *Semin Pediatr Neurol*.— 2009.— Vol. 16.— P. 167–178.
4. *Bax M., Tydeman C., Flodmark O.* Clinical and MRI Correlates of Cerebral Palsy. The European Cerebral Palsy Study // *JAMA*.— 2006.— Vol. 296.— P. 1602–1608.
5. *Litt J., Taylor H., Klein N. et al.* Learning disabilities in children with very low birthweight: prevalence, neuropsychological correlates and educational interventions // *J. Learn. Disabil.*— 2005.— Vol. 8.— P. 130–141.
6. *Girard S., Kadhim H., Roy M. et al.* Role of perinatal inflammation in cerebral palsy // *Pediatr. Neurol.*— 2009.— Vol. 40.— P. 168–174.
7. *McQuillen P. S., Miller S. P.* Congenital heart disease and brain development // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2010.— Vol. 1184.— P. 68–86.
8. *Riddle A., Dean J., Joshua R. et al.* Histopathological Correlates of Magnetic Resonance Imaging–Defined Chronic Perinatal White Matter Injury // *Ann. Neurol.*— 2011.— Vol. 70.— P. 493–507.
9. *Ment L. R., Hirtz D., Huppi P. S.* Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain // *Lancet Neurol.*— 2009.— Vol. 8.— P. 1042–1055.
10. *Ball G., Boardman J. P., Rueckert D. et al.* The Effect of Preterm Birth on Thalamic and Cortical Development // *Cerebral Cortex*.— 2012.— Vol. 22.— P. 1016–1024.
11. *Marcialis M. A., Dessi A., Irmesi R. et al.* New light on white matter damage of the premature brain: a neonatologist's point of view // *J. of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*.— 2014.— № 3 (2) — e 030237.
12. *Allin M., Walshe M., Fern A. et al.* Cognitive maturation in preterm and term born adolescents // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 2008.— Vol. 79.— P. 381–386.
13. *Ball G., Counsell S. J., Anjari M. et al.* An optimized tract-based spatial statistics protocol for neonates applications to prematurity and chronic lung disease // *Neuroimage*.— 2010.— Vol. 53.— P. 94–102.
14. *Robinson S., Li Q., Dechant A., Cohen M. L.* Neonatal loss of gamma-aminobutyric acid pathway expression after human perinatal brain injury // *J. Neurosurg*.— 2006.— Vol. 104.— P. 396–408.
15. *Ravarino A., Marcialis M. A., Pintus M. C. et al.* Cerebral hypoxia and ischemia in preterm infants // *J. of Pediatrics and Neonatal Individualized Medicine*.— 2014.— Vol. 3 (2).— e030272.
16. *Riddle A., Luo N., Manese M. et al.* Spatial heterogeneity in oligodendrocyte lineage maturation and not cerebral blood flow predicts fetal ovine periventricular white matter injury // *J. Neurosci.*— 2006.— Vol. 26.— P. 3045–3055.
17. *Berger I., Peleg O., Shlomai-Ofek N.* Inflammation and Early Brain Injury in Term and Preterm Infants. // *IMAJ*.— 2012.— Vol. 14.— P. 318–323.
18. *Kong Y., Le Y.* Toll-like receptors in inflammation of the central nervous system // *Int. Immunopharmacol.*— 2011.— Vol. 11.— P. 1407–1414.
19. *Newton K., Dixit V. M.* Signaling in Innate Immunity and Inflammation // *Cold Spring Harb Perspect Biol.*— 2012.— Vol. 4.— P. a006049.
20. *Vontell R., Supramaniam V., Thornton C. et al.* Toll-Like Receptor 3 Expression in Glia and Neurons Alters in Response to White Matter Injury in Preterm Infants // *Dev. Neurosci.*— 2013.— Vol. 35 — P. 130–139.
21. *Dean J. M., van de Looij Y., Sizonenko S. V. et al.* Delayed cortical impairment following lipopolysaccharide exposure in preterm fetal sheep // *Ann. Neurol.*— 2011.— Vol. 70 — P. 846–856.
22. *Filan P. M., Hunt R. W., Anderson P. J. et al.* Neurologic outcomes in very preterm infants undergoing surgery // *J. Pediatr.*— 2012.— Vol. 160.— P. 409–414.
23. *Dammann O., Leviton A.* Intermittent or sustained systemic inflammation and the preterm brain // *Ped Res.*— 2014.— Vol. 75.— P. 376–380.
24. *Thornton C., Rousset C. I., Kichev A. et al.* Molecular Mechanisms of Neonatal Brain Injury // *Neurology Research International*.— 2012.— ID 506320.— 16 p.
25. *Choi D. W.* Ionic dependence of glutamate neurotoxicity // *J. Neurosci.*— 1987.— Vol. 7.— P. 369–379.
26. *Ashkenazi A., Dixit V. M.* Death receptors: signaling and modulation // *Science*.— 1998.— Vol. 281.— P. 1305–1308.
27. *Babu R., Bagley J. H., Di C. et al.* Trombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention // *Neurosurg. Focus*.— 2012.— Vol. 32.— P. 1–12.
28. *Adler I., Batton D., Betz B. et al.* Mechanisms of injury to white matter adjacent to a large intraventricular hemorrhage in the preterm brain // *J. Clin. Ultrasound*.— 2010.— Vol. 38 — P. 254–258.

29. Taylor H. G., Filpek B. T., Jaranek J. et al. Brain volumes in adolescents with very low birth weight: effects on brain structure and associations with neuropsychological outcomes. // *Developmental Neuropsychol.* — 2011. — 36 — p. 96–117.
30. Мелашенко Т. В., Тащилкин А. И., Ялфимов А. Н. и др. Особенности постгипоксических изменений белого вещества мозга при ПВЛ у недоношенных новорожденных с длительной респираторной терапией, определяемые методом МРТ // *Журн. нейрохирургии и неврологии детского возраста.* — 2013 — № 4. — С. 21–26.
31. Мелашенко Т. В., Тащиликина Ю. А., Тащилкин А. И. и др. Сравнительный анализ темпов миелинизации головного мозга по данным МРТ у недоношенных новорожденных с гипоксическо-ишемической энцефалопатией // *Вестник рентгенологии и радиологии.* — 2013. — № 1. — С. 19–24.
32. Nosarti C., Naw K. W., Walshe M. et al. Preterm birth and structural brain alterations in early adulthood // *Neuroimage: Clinacal.* — 2014. — Vol. 6. — P. 180–191.
33. Allin P. G. M., Kontis D., Walhe M. et al. White matter and cognition in adults who were born in preterm // *Plus One.* — 2011. — Vol. 6. — P. 24525.
34. Maunu J., Lehtonen L., Lapinlehte H. et al. Ventricular dilatation in relation to outcome at 2 years of age in very preterm infants: a prospective Finnish cohort study // *Dev. Med. Child Neurol.* — 2011. — Vol. 53. — P. 48–52.
35. Lodygensky G. A., Vasung L., Sizorenko S. V. et al. Neuroimaging of cortical development and brain connectivity in human newborns and animal models // *J. of Anatomy.* — 2010. — Vol. 217. — P. 418–428.
36. Molnar Z., Rutherford M. Brain Maturation after Preterm Birth // *Science Translational Medicine.org.* — 2013. — Vol. 5, № 168. — P. 168.
37. Arnett H. A., Fancy S. P., Alberta J. A. et al. b HLH transcription factor Olig1 is required to repair demyelinated lesions in the CNS // *Science.* — 2004. — Vol. 306. — P. 2111–2115.
38. Haynes R. L., Xu G., Folkerth R. D. et al. Trachtenberg Potential Neuronal Repair in Cerebral White Matter Injury in the Human Neonate // *Pediatric Research.* — 2011. — Vol. 69. — P. 62–67.
39. Supramaniam V., Vantell R., Srinivasan L. et al. Microglia activation in the extremely preterm human brain // *Pediatric Research.* — 2013. — Vol. 73. — P. 301–309.
40. Mallard C., Davidson J. O., Tan S. et al. Astrocytes and microglia in acute cerebral injury underlying cerebral palsy associated with preterm birth // *Pediatric Research.* — 2014. — Vol. 75. — P. 234–240.
41. Riddle A., Maire J., Gong X. et al. Differential susceptibility to axonopathy in necrotic and non-necrotic perinatal white matter injury // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43 (1). — P. 178–184.
42. Rocha-Ferreire E., Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain Following Hypoxia — Ischaemic Injury // *Neuronal Plasticity.* — 2016. — ID4901014. — P. 16.
43. Buser J. R., Maire J., Riddle A. et al. Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants // *Ann. Neurol.* — 2012. — Vol. 71. — P. 93–109.
44. Reiss A. L., Kesler S. R., Vohr B. R. et al. Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds born preterm // *J. Pediatr.* — 2004. — Vol. 145. — P. 242–249.
45. Johnston M. V., Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy // *Dev. and Med. Child Neurolog.* — 2007. — Vol. 49. — P. 74–78.
46. Du L., Bayir H., Lai Y. et al. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 38563–38570.
47. Kelleher M. A., Palliser H. K., Walker D. W. et al. Sex-dependent effect of a low neurosteroid environment and intrauterine growth restriction on foetal guinea pig brain development // *J. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 208. — P. 301–309.
48. Mellon S. H. Neurosteroid regulation of central nervous system development // *Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 116. — P. 107–124.
49. Ganzetti M., Wenderoth N., Mantini D. Whole brain myelin mapping using T1- and T2-weighted MR imaging data // *Frontiers in Human Neuroscience.* — 2014. — Vol. 8, № 671. — P. 1–14.
50. Lubsen J., Vohr B., Myers E. et al. Microstructural and functional connectivity in the developing preterm brain // *Semin perinatol.* — 2011. — Vol. 35. — P. 34–43.
51. Xu Duan, Bonifacio S. L., Charton N. N. et al. MR Spectroscopy of Normative Premature Newborns // *J. of Magnetic Resonance Imaging.* — 2011. — Vol. 33. — P. 306–311.
52. Мелашенко Т. В. Критерии церебральной зрелости у недоношенных новорожденных по результатам нейровизуализации // *Лучевая диагностика и терапия.* — 2014. — Т. 5, № 4. — С. 31–36.

REFERENCES

1. Blencowe N., Cousens S., Oestergaard M. Z. et al., *Lancet*, 2012, vol. 379, pp. 2162–2172.
2. Martin J. A., Hamilton B. E., Sutton P. D. et al., *National Vital Statistics Reports*, 2006, vol. 55, pp. 1–101.
3. Volpe J. J., *Semin Pediatr. Neurol.*, 2009, vol. 16, pp. 167–178.
4. Bax M., Tydeman S., Flodmark O., *JAMA*, 2006, vol. 296, pp. 1602–1608.
5. Litt J., Taylor H., Klein N. et al., *J. Learn. Disabil.*, 2005, vol. 8, pp. 130–141.
6. Girard S., Kadhim H., Roy M. et al., *Pediatr. Neurol.*, 2009, vol. 40, pp. 168–174.
7. McQuillen P. S., Miller S. P., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2010, vol. 1184, pp. 68–86.
8. Riddle A., Dean J., Joshua R. et al., *Ann. Neurol.*, 2011, vol. 70, pp. 493–507.
9. Ment L. R., Hirtz D., Huppi P. S., *Lancet Neurol.*, 2009, vol. 8, pp. 1042–1055.
10. Ball G., Boardman J. P., Rueckert D. et al., *Cerebral Cortex*, 2012, vol. 22, pp. 1016–1024.
11. Marcialis M. A., Dessi A., Imesi R. et al., *J. of Pediatric and Neonatal Individualized Med.*, 2014, 3 (2) — e 030237.
12. Allin M., Walshe M., Fern A. et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008, vol. 79, pp. 381–386.
13. Ball G., Counsell S. J., Anjari M. et al., *Neuroimage*, 2010, vol. 53, pp. 94–102.
14. Robinson S., Li Q., Dechant A., Cohen M. L., *J. Neurosurg.*, 2006, vol. 104, pp. 396–408.
15. Ravarino A., Marcialis M. A., Pintus M. C. et al., *J. of Pediatrics and Neonatal Individualized Med.*, 2014, vol. 3 (2), e030272.

16. Riddle A., Luo N., Manese M. et al., *J. Neurosci*, 2006, vol. 26, pp. 3045–3055.
17. Berger I., Peleg O., Shlomai-Ofek N., *IMAJ*, 2012, vol. 14, pp. 318–323.
18. Kong Y., Le Y., *Int. Immunopharmacol*, 2011, vol. 11, pp. 1407–1414.
19. Newton K., Dixit V. M., *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2012, vol. 4, pp. a006049.
20. Vontell R., Supramaniam V., Thornton S. et al., *Dev. Neurosci*, 2013, vol. 35, pp. 130–139.
21. Dean J. M., van de Looij Y., Sizorenko S. V. et al., *Ann. Neurol.*, 2011, vol. 70, pp. 846–856.
22. Filan P. M., Hunt R. W., Anderson P. J. et al., *J. Pediatr.*, 2012, vol. 160, pp. 409–414.
23. Dammann O., Leviton A., *Ped. Res.*, 2014, vol. 75, pp. 376–380.
24. Thornton C., Rousset C. I., Kichev A. et al., *Neurology Research International*, 2012, ID 506320, 16 p.
25. Choi D. W., *J. Neurosci*, 1987, vol. 7, pp. 369–379.
26. Ashkenazi A., Dixit V. M., *Science*, 1998, vol. 281, pp. 1305–1308.
27. Babu R., Bagley J. H., Di C. et al., *Neurosurg. Focus*, 2012, vol. 32, pp. 1–12.
28. Adler I., Batton D., Betz B. et al., *J. Clin. Ultrasound.*, 2010, vol. 38, pp. 254–258.
29. Taylor H. G., Filpek B. T., Jaranek J. et al. *Developmental Neuropsychol.*, 2011, vol. 36, pp. 96–117.
30. Melashenko T. V., Tashhilkin A. I., Yalimov A. N. et al., *Zhurn. nevrologii i nevrologii detskogo vozrasta*, 2013, № 4, pp. 21–26.
31. Melashenko T. V., Tashhilkina Yu. A., Tashhilkin A. I. et al. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2013, No. 1, pp. 19–24.
32. Nosarti C., Naw K. W., Walshe M. et al., *Neuroimage: Clinical*, 2014, vol. 6, pp. 180–191.
33. Allin P. G. M., Kontis D., Walhe M. et al., *Plus One*, 2011, vol. 6, pp. 24525.
34. Maunu J., Lehtonen L., Lapinleme N. et al., *Dev. Med. Child Neurol.*, 2011, vol. 53, pp. 48–52.
35. Lodygensky G. A., Vasung L., Sizorenko S. V. et al., *J. of Anatomy*, 2010, vol. 217, pp. 418–428.
36. Molhar Z., Rutherford M., *Science Translational Medicine.org*, 2013, vol. 5, № 168, pp. 168.
37. Arnett H. A., Fancy S. P., Alberta J. A. et al., *Science*, 2004, vol. 306, pp. 2111–2115.
38. Haynes R. L., Xu G., Folkerth R. D. et al., *Pediatric Research*, 2011, vol. 69, pp. 62–67.
39. Supramaniam V., Vantell R., Srinivasan L. et al., *Pediatric Research*, 2013, vol. 73, pp. 301–309.
40. Mallard C., Davidson J. O., Tan S. et al., *Pediatric Research*, 2014, vol. 75, pp. 234–240.
41. Riddle A., Maire J., Gong X. et al., *Stroke*, 2012, vol. 43 (1), pp. 178–184.
42. Rocha-Ferreire E., Hristova M., *Neuronal Plasticity*, 2016, ID 4901014, pp. 16.
43. Buser J. R., Maire J., Riddle A. et al., *Ann. Neurol.*, 2012, vol. 71, pp. 93–109.
44. Reiss A. L., Kesler S. R., Vohr B. R. et al., *J. Pediatr.*, 2004, vol. 145, pp. 242–249.
45. Johnston M. V., Hagberg H., *Dev. and Med. Child Neurolog.*, 2007, vol. 49, pp. 74–78.
46. Du L., Bayir H., Lai Y. et al., *J. Biol. Chem*, 2004, vol. 279, pp. 38563–38570.
47. Kelleher M. A., Palliser H. K., Walker D. W. et al., *J. Endocrinol*, 2011, vol. 208, pp. 301–309.
48. Mellon S. H., *Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 116, pp. 107–124.
49. Ganzetti M., Wenderoth N., Mantini D., *Frontiers in Human Neuroscienca*, 2014, vol. 8, No. 671, pp. 1–14.
50. Lubsen J., Vohr B., Myers E. et al., *Semin perinatol.*, 2011, vol. 35, pp. 34–43.
51. Xu Duan, Bonifacio S. L., Charton N. N. et al., *J. of Magnetic Resonance Imaging*, 2011, vol. 33, pp. 306–311.
52. Melashenko T. V., *Luchevaya diagnostika i terapiya*, 2014, vol. 5, No. 3, pp. 31–36.

Поступила в редакцию: 19.06.2016 г.

Контакт: Татьяна Владимировна Мелашенко, melashenkotat@mail.ru

Сведения об авторах:

Мелашенко Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. e-mail: melashenkotat@mail.ru;

Поздняков Александр Владимирович — доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой медицинской биофизики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. тел.: +7 812 295-98-51;

Ташилкин Алексей Иванович — старший лаборант, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. тел.: +7 812 295-98-51.

Открыта подписка на 2-е полугодие 2016 года.

Подписные индексы:

Агентство «Роспечать» 57991

ООО «Агентство „Книга-Сервис”» 42177